

ADDENDUM

SAMENVATTING

NEURORECEPTOR IMAGING VAN HERSENSYSTEMEN DIE BETROKKEN ZIJN BIJ STEMMINGSKLACHTEN

Stemmingsstoornissen komen wereldwijd veel voor in de bevolking. Hoewel er in de afgelopen decennia veel onderzoek is uitgevoerd naar de achtergrond van stemmingsklachten, is er nog geen sluitende verklaring gevonden. Stemmingsklachten worden gekenmerkt door een grote verscheidenheid aan psychobiologische dimensies, waarbij zowel corticale als subcorticale hersensystemen zijn betrokken. Met behulp van neuro-imaging kunnen een aantal van deze hersensystemen *in vivo* op het meest basale receptorniveau in beeld worden gebracht, waarbij gebruik wordt gemaakt van positron emissie tomografie (PET), in combinatie met magnetische resonantie imaging (MRI) techniek. Dit proefschrift gaat over de samenhang en toepassing van respectievelijk twee PET-liganden, [¹¹C]flumazenil en [¹¹C]raclopride, structurele en functionele MRI, en activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as bij stemmingsgerelateerde klachten.

ACHTERGROND

Bij stemmingsstoornissen is de verstoring van de stemming het belangrijkste symptoom, en bij depressie kan dit samen gaan met verlies van plezier in de dagelijkse bezigheden. Als er zich tezamen met de kernsymptomen tenminste vijf depressieve symptomen voordoen uit onderstaande lijst, en deze tenminste 2 weken aanhouden, is er sprake van een 'depressie in engere zin.'

Kernsymptomen volgens de 'Diagnostic Statistic Manual of Mental Disorders' (DSM)-IV:

- depressieve stemming
- duidelijke vermindering van interesse of een duidelijke vermindering van plezier

Aanvullende symptomen:

- gewichtsverandering of eetlustverandering
- slapeloosheid of overmatig slapen
- moeheid of verlies van energie

- veranderingen in activiteitsniveau, rusteloosheid of zich beduidend langzamer bewegen
- gevoelens van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens
- besluiteloosheid of concentratieproblemen
- terugkerende gedachten aan de dood of aan suicide, of een suïcidepoging

Depressieve klachten kunnen gecompliceerd worden door angst of psychotische symptomen. Het kan gaan om een eenmalige episode, maar de klachten kunnen ook recidiveren. Als depressieve episodes worden afgewisseld met periodes met een te goede stemming wijst dit in de richting van een bipolaire stoornis. Volgens de huidige inzichten gaat het om ontregelingen in de hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor het beleven, regelen en verwerken van emoties en stemmingen.

Patiënten komen naar een polikliniek psychiatrie omdat ze lijden onder de gevolgen van de verstoring van hun stemming. Hun klachten uiten zich als zich somber voelen, moeite hebben met denken, of het dagelijkse functioneren, en kunnen gepaard gaan met lichamelijke veranderingen in de hormoonhuishouding of het slaap-waak ritme.

Neurobiologisch gezien liggen in de hersenen ontregelde gebieden of circuits aan de stemmingsklachten ten grondslag. In grote lijnen kunnen de hersenen worden onderverdeeld in grijze stof, witte stof en hersenvocht. Grijze stof bevindt zich in de hersenschors en in de diepe basale kernen (basale ganglia) en bestaat uit cellichamen die gegevens verwerken. De witte stof wordt gevormd door de zenuwvezelverbindingen die de zenuwcellen over lange afstand verbinden en ligt onder de schors en in de hersenstam. Het doel van de witte stof is informatieoverdracht. Hersencellen of neuronen communiceren met elkaar via synapsen. Neurotransmitters, zoals dopamine, noradrenaline en serotonine, maar ook gamma-aminoboterzuur (GABA) en glutamaat, zijn stofjes in de hersenen die zorgen voor de overdracht (transmitteren) van signalen, en dit verloopt onder andere via receptoren. Neurotransmitters en receptoren bestaan uit eiwitten. De aanmaak van deze stofjes en de opbouw en vorm van de receptoren wordt op moleculair niveau geregeld door genen en beïnvloed door het samenspel tussen vraag en aanbod in de hersenen. Lange tijd heeft de medicamenteuze behandeling van angst- en depressieve klachten zich gericht op het aanvullen van een vermeend tekort aan mono-aminerge neurotransmitters, zoals serotonine, noradrenaline en recent dopamine. Hiermee verbeterden bij ongeveer de helft van de patiënten de klachten en dus spelen waarschijnlijk ook andere hersensystemen een

rol, zoals de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (in het engels 'hypothalamic pituitary adrenal' axis, hierna HPA-as genoemd) en de belangrijkste remmende en activerende neurotransmitters in de hersenen, GABA en glutamaat.

Slaapdeprivatie oftewel het bewust wakker houden van een depressieve patiënt is een effectieve niet-farmacologische behandeling, met een succespercentage van 40-60% vermindering van stemmingsklachten na 1 nacht. Slaapdeprivatie werkt via de verstoring van het slaap-waak ritme en beïnvloedt meerdere stemmingsgerelateerde systemen zoals de HPA-as en het dopamine systeem.

Uit onderzoek is bekend dat depressieve klachten kunnen leiden tot een verstoorde activatie van de HPA-as. In antwoord op stressvolle stimuli, prikkelt de geheugenkwab (hippocampus) de hypothalamus, en wordt onder andere corticotropine releasing hormoon (CRH) uitgescheiden. CRH bereikt de hypofysevoorkwab, waarna adrenocorticotroop hormoon (ACTH) wordt uitgescheiden in het bloed. ACTH zet de bijnierschors aan tot het produceren van onder andere cortisol. De uitscheiding van cortisol verloopt via een 24-uurs ritme, waarbij de hoogste spiegels gemeten worden bij het ontwaken (ontwaakstress). Er zijn veel terugkoppelingsmechanismen bekend om de HPA-as activiteit te regelen. Bij depressie kunnen deze gestoord zijn. Het hoge niveau van de stresshormonen kan leiden tot beschadiging of verval (atrofie) van hersenweefselstructuren, zoals de hippocampus. GABA is ook een sterke remmer van de HPA-as, via de GABA-gevoelige verbindingen in de hypothalamus.

GABA is een van de meest voorkomende neurotransmitters in de hersenen en regelt voornamelijk via remming (inhibitie) de prikkelgevoeligheid van neuronen in de hersenen. Bij depressieve patiënten is bij herhaling verlaagd GABA aangetoond in bloedplasma, hersenvocht en in hersenweefsel, wat zou kunnen passen bij te weinig remming. Net als in wiskundige formules, leidt te weinig remming ("min-min") tot stimulatie ("plus"). Bij patiënten met een depressie blijkt er in de hersenen inderdaad vaak sprake te zijn van plaatselijke hyperactiviteit, vooral in gebieden die betrokken zijn bij het beleven van stemming. Daarentegen zijn patiënten met een depressie vaak juist geremd in hun motorische gedrag en denken, waardoor ze langzaam en traag kunnen overkomen.

GABA bindt voornamelijk aan de GABA_A-receptor. Deze receptor bestaat uit een variabele combinatie van vijf genetisch geprogrammeerde subunits, en heeft ook

bindingsplaatsen voor andere stoffen, zoals alcohol en benzodiazepines. In de eerste klinische studie is gebruik gemaakt van een met radioactief koolstof gelabelde benzodiazepine, namelijk flumazenil ($[^{11}\text{C}]$ flumazenil) om GABA_A -receptor binding aan te tonen. Deze GABA_A -benzodiazepine receptoren bevinden zich voornamelijk in de grijze hersenstof. Door het bezetten van een GABA_A -receptorbindingsplaats kunnen negatief geladen chloride ionen de cel in. Deze zorgen voor een hyperpolarisatie van de cel, waardoor de ontlading (depolarisatie) van de cel wordt tegengegaan, en er dus fysiologische 'remming' optreedt.

In deze studie is onderzocht of verlaagd GABA in de hersenen leidt tot een veranderde $[^{11}\text{C}]$ flumazenil binding aan de GABA_A -receptor in patiënten met een depressie in engere zin ($n = 11$), in vergelijking met gezonde controles ($n = 9$) (hoofdstuk 2,3,4). Daarnaast is onderzocht of deze veranderde GABA_A -receptorbinding gerelateerd is aan de hyperactiviteit van de HPA-as en of dit verandert /verbetert na behandeling met citalopram, een serotonerg werkend antidepressivum (hoofdstuk 4).

Radioactief gelabelde stoffen, zoals de benzodiazepine $[^{11}\text{C}]$ flumazenil of de benzamide $[^{11}\text{C}]$ raclopride (hoofdstuk 5), zijn eenvoudig terug te vinden door de straling die ze uitzenden. Een naald is, als hij radioactief is, gemakkelijk terug te vinden in een hooiberg. Deze straling wordt waargenomen met een PET-camera. Er wordt met een zo laag mogelijke dosis radioactieve stof gewerkt, met een minimale farmacologische werking. PET beelden worden bij voorkeur gecombineerd met MRI, omdat MRI een hogere resolutie heeft en daardoor, bij uitstek geschikt is om de individuele anatomie van de hersenen weer te geven. Bij functionele MRI (fMRI) wordt gebruik gemaakt van het zuurstofgebruik en de bloeddorstrooming in de hersenen, als maat voor plaatselijke hersenactiviteit.

Voor het onderzoek naar afwijkingen is er naast de PET-MRI scan een model nodig dat de farmacokinetiek van de radioactief gelabelde stof beschrijft. De gouden standaard bestaat uit een methode waarbij in slagaderlijk (arterieel) bloed de concentratie van de ingespoten stof wordt bepaald; immers, het arteriële bloed verzorgt het vervoer van de radioactieve stof naar de hersenen. Dit is een arbeidsintensieve en enigszins patiëntonvriendelijke methode, waarvoor een infuus in de (pols) slagader moet worden ingebracht. Het opgezogen bloed gaat door een meetapparaat wat nauwkeurig de hoeveelheid radioactiviteit meet, wat resulteert in een arteriële inputcurve. De functie laat het verloop van de radioactiviteit in het bloed zien in de loop van de

tijd. Een alternatieve methode, die vriendelijker is, maakt gebruik van referentie weefsel ('reference tissue'). Het referentie weefsel moet vergelijkbaar zijn met het te onderzoeken weefsel, maar de receptor waar het gelabelde stofje of medicijn aan bindt mag er niet in voorkomen. Bij het uitrekenen van de resultaten leidt dit tot twee categorieën, namelijk arteriële 'plasma input' modellen en 'reference tissue' modellen. In deze studie is gezocht naar het optimale PET kinetische model om de binding van [^{11}C]flumazenil aan de GABA_A -receptor te kwalificeren en kwantificeren (hoofdstuk 2 en 3).

Bij PET studies worden een serie afbeeldingen achter elkaar gemaakt (dynamische PET-scan), zodat opname, retentie en klaring van de tracer per regio nauwkeurig kan worden vastgelegd in tijds-activiteits curve (TACs), die geanalyseerd worden met behulp van een farmacokinetisch model. Dit wiskundige, niet-lineaire model beschrijft het gedrag (kinetiek) van de tracer in het bloed en in het hersenweefsel. De tracer kan zowel gebonden, als ongebonden aan de receptor voorkomen. Afhankelijk van het gedrag van de tracer, wordt er gebruik gemaakt van een 1-weefsel (one tissue, 1TC) of 2-weefsels (two-tissue, 2TC) compartimentenmodel. De uitkomstmaat is het distributievolume V_T . Als er een vergelijking wordt gemaakt met het gedrag van de tracer in het referentieweefsel, wordt een volledig (full reference tissue method, FRTM) danwel een vereenvoudigd referentieweefselmodel (simplified reference tissue method, SRTM) gebruikt, met als uitkomstmaat de bindingspotentiaal BP_{ND} . Bij PET studies wordt gebruik gemaakt van het verschil in binding aan de neuroreceptor tussen personen. Er wordt gebruik gemaakt van gelabelde stoffen of radiotracers met een hoge aantrekkingskracht (affiniteit) voor die receptor. [^{11}C]Flumazenil is een selectieve, reversibele gebonden, neutrale antagonist van de GABA_A -benzodiazepine bindingsplaats (hoofdstuk 2,3,4). [^{11}C]Raclopride is een selectieve, reversibele gebonden dopamine D2/D3 postsynaptische receptor antagonist (hoofdstuk 5).

Een afname van het distributievolume V_T van bijvoorbeeld [^{11}C]flumazenil in een specifiek gebied in de hersenen, betekent dat de concentratie van de tracer [^{11}C]flumazenil aldaar, ten opzichte van [^{11}C]flumazenil in het bloedplasma is verlaagd. Een afname in [^{11}C]flumazenil BP_{ND} betekent dat er bij gebruik van [^{11}C]flumazenil een afgenomen bindingsvoorkeur of affiniteit bestaat om [^{11}C]flumazenil aan de GABA_A -benzodiazepine receptor te binden, of dat er een afname is van de dichtheid (=aantal) van de GABA_A -benzodiazepine receptor. Een andere, lichaamseigen stof kan zich aan de receptor binden, of er kunnen minder receptoren zijn, omdat er verlies van weefsel is.

Als men niet precies weet waar de afwijkingen zich in de hersenen bevinden, kunnen wiskundige linearisatie methoden worden gebruikt (hoofdstuk 3,4,5). Deze werken snel, en zijn minder gevoelig voor ruis. Deze wijze van analyseren is met name interessant als de opname van een gelabelde stof ongelijk verdeeld is over de hersenen. Bij het kiezen van een te groot gebied waarin met interesse toont ('ROI' of 'region of interest') kunnen werkelijke afwijkingen in binding door verdunning onopgemerkt blijven. Anderzijds, bij het gebruiken van op voxel (=driedimensionale pixel) binding gebaseerde methodes kan er door het grote aantal vergelijkingen statistisch gezien een type I fout worden gemaakt, waardoor er ten onrechte een verband wordt gesuggereerd dat in werkelijkheid niet bestaat. Deze analyses op voxel niveau worden parametrische methoden genoemd. Met behulp van een speciaal computerprogramma, 'statistical parametric mapping' (SPM), kunnen de resultaten worden geanalyseerd. De intensiteit van elke voxel staat dan in verhouding tot de parameter waarin men geïnteresseerd is, V_T of BP_{ND} . Voor analyse van tracerbinding kan ook nog gekeken worden naar gedeeltelijke kwantitatieve methodes, zoals de gestandaardiseerde opname van een tracer in weefsel, de zogenaamde 'standardized uptake value' (SUV) waarden. Als de opname van de tracer gerelateerd wordt aan de opname in het referentieweefsel, heet de verhouding SUVr. Deze methoden geven een schatting van de binding, als de tracer een farmacokinetisch evenwicht heeft bereikt.

RESULTATEN EN CONCLUSIES

Aangezien GABA laag is bij depressie, en GABA met name aan de $GABA_A$ -receptor bindt, was de eerste vraagstelling of [^{11}C]flumazenil $GABA_A$ -benzodiazepine receptorbinding is veranderd bij depressieve patiënten (n=11) in vergelijking met gezonde controles (n=9). Hiertoe werd het optimale PET kinetische model onderzocht om de binding van [^{11}C]flumazenil aan de $GABA_A$ -receptor te kwantificeren. Bij gebruikmaking van het arteriële inputmodel, bleek het 1-weefsel (1TC) compartimentenmodel beter te voldoen dan het 2-weefsels (2TC) compartimentenmodel. Als referentieweefsel voor flumazenil werd de witte stof in de pons aan de voorzijde van de hersenstam onderzocht (in het vervolg 'pons' genoemd), en vergeleken met de witte stof aan weerszijden van de derde hersenventrikel. Het vereenvoudigde referentie model (simplified reference tissue model, SRTM) bleek superieur ten opzichte van het volledige referentiemodel (full reference tissue model, FRTM) voor beide referentieweefsels. Bij gebruikmaking van 'pons' als referentieweefsel werden er geen toepassingen (zogenaamde 'fits')

afgekeurd, ook niet in structuren met minder benzodiazepine receptoren, zoals putamen en thalamus, in vergelijking met gebruik van witte stof gebieden naast de hersenventrikels. Overigens komen er in de pons ook kleine hoeveelheden grijze stof voor. Op basis van een uitstekende overeenkomst (correlatie) tussen het SRTM model met pons als referentieweefsel, en het arteriële input 1-weefsel compartimentenmodel, kan het pons-referentieweefsel model in toekomstige [¹¹C] flumazenil studies gebruikt worden als kwantitatieve analyse methode, in plaats van de bewerkelijke en patiëntonvriendelijke arteriële input methode (hoofdstuk 2).

In hoofdstuk 3 zijn 10 parametrische methoden voor de analyse van [¹¹C]flumazenil studies vergeleken met de op de gouden standaard gebaseerde, niet lineaire 1-weefselcompartiment V_T methode en de in hoofdstuk 2 gevalideerde pons SRTM gebaseerde BP_{ND} methode. Dit gebeurde in een groepsvergelijking tussen patiënten met een depressie (n=8) en gezonde controles (n=8). Met uitzondering van SUV-methodes, bleken parametrische methodes getalsmatig (kwantitatief) onderling goed vergelijkbaar met waarden gevonden bij 1TC V_T en SRTM BP_{ND} methodes. Derhalve kunnen zowel distributievolume V_T als bindingspotentiaal BP_{ND} parametrische methoden gebruikt worden bij de evaluatie van [¹¹C]flumazenil studies. Aanvullend werd met behulp van 'statistical parametric mapping' (SPM) bij vrijwel alle gebruikte parametrische methoden verminderde [¹¹C]flumazenil binding in de bilaterale parahippocampale gyrus gevonden bij patiënten met een depressieve stoornis. Drie parametrische methoden (basis functie methode (BFM), receptor parametrische mapping methode 1 en 2 (RPM 1, 2)) toonden in dit gebied ook een afname van de snelheid van tracerafgifte aan hersenweefsel, wat duidt op verlies van weefsel. SUV methoden lieten op de PET beelden het duidelijkste verschil zien in dit gebied, vooral bij een later scantijdsinterval, bij het bereiken van een farmacologisch evenwicht. Echter, gezien hun gebrekkige kwantitatieve functioneren in vergelijking met de gouden standaard analyses, kunnen SUV methoden niet gebruikt worden in patiëntenstudies waarbij kwantitatieve evaluatie gewenst is van bijvoorbeeld therapie effecten. Derhalve worden bij kwantitatieve vergelijkingen de best presterende parametrische, op arteriële input gebaseerde Logan V_T methode en de op pons referentieweefsel gebaseerde multilineaire referentie weefsel methode 2 (MRTM2) en RPM1 en 2 geprefereerd.

De klinische effecten van [¹¹C]flumazenil binding werden onderzocht in 9 patiënten met een depressie in engere zin in vergelijking met 8 gezonde controles. Hiervoor

werden handmatig ellipsvormige regio's geplaatst (ROIs) op de individuele, gefuseerde PET-MRI. Er werd geen verschil in [¹¹C]flumazenil binding gevonden, evenals bij een gestandaardiseerde indelingsmethode van de hersengebieden volgens Svareer. Dit kan te maken hebben met het kiezen van een te groot gebied, waardoor een eventueel effect werd verdund. De verschillen tussen depressieve patiënten en gezonde controles waren kleiner dan de globale verschillen tussen personen en om die reden werd bij de parametrische platen proportionele weging toegepast om hiervoor te corrigeren. Bij alle parametrische methoden werd verminderde [¹¹C]flumazenil binding in de bilaterale parahippocampus ('para' betekent letterlijk om de hippocampus) gevonden. Het parahippocampale gebied is onderling verbonden met de hippocampus en betrokken bij specifieke gebieden in de voorhersenen, via het mediale en dorsale prefrontale netwerk, en speelt een rol bij cognitieve geheugenfuncties, plannen in de toekomst, en ruimtelijk inzicht. De parahippocampale gyrus is gevoelig voor schade, en vroege pathologische veranderingen zijn beschreven bij onder andere epilepsie en de ziekte van Alzheimer. De statistisch verlaagde binding in dit gebied is waarschijnlijk gebaseerd op lokaal verval van weefsel (atrofie) en ook de lokaal verlaagde perfusie snelheidsconstanten K_1 en R_1 (hoofdstuk 3) wijzen in die richting. Tenslotte werd in een post hoc voxel gebaseerde morfometrie (VBM) analyse een afname van grijze stof gevonden in deze gebieden, evenals overigens in de rechter voorhersenkwab (prefrontale gyrus). In verband met de resolutie van de PET-scanner (6-8 mm) valt een partieel volume-effect niet uit te sluiten, waardoor er plaatselijk een onderschatting van de radio-activiteit kan zijn ontstaan.

Bij gebruik van de parametrische methode Logan V_T werd er naast verminderde [¹¹C]flumazenil binding in de bilaterale parahippocampale gyrus ook verlaagde binding in de rechter temporaalkwab gevonden. De hoogte van de depressie scores, gemeten met de Montgomery Åsberg depression rating scale (MADRS) lijst was omgekeerd evenredig met (lage) [¹¹C]flumazenil binding in dit gebied, en de ventrolaterale prefrontale cortex. Angstscores bij het scannen waren significant hoger bij patiënten met een depressie in vergelijking met gezonde controles. Binnen de totale groep deelnemers waren angstscores omgekeerd evenredig met de flumazenil binding in de temporale en parahippocampale gebieden. Hieruit kan worden geconcludeerd dat verminderde [¹¹C]flumazenil binding gecorreleerd is met een toename van angst, als onderdeel van het depressieve syndroom.

In de depressiegroep was ACTH na onderdrukking met behulp van dexamethason op de voorafgaande avond significant verhoogd, wijzend op een hyperactieve HPA-as. Na aanvullende stimulatie met menselijk CRH hormoon, waren ACTH waarden in bloed gecorreleerd met een lagere [¹¹C]flumazenil binding in de bilaterale insula. Dit geeft opnieuw steun aan de hypothese dat een tekortschietend GABA-erg systeem in de temporale kwab betrokken is bij de activatie van de HPA-as. Bij depressie lijkt de 'remmende' invloed op het HPA-as stresssysteem derhalve verstoord. Hoewel in deze studie niet direct aangetoond, is te verwachten dat de gevonden atrofie in de parahippocampale gyrus ook verband houdt met de toegenomen glucocorticoidenspiegels. Uit de literatuur blijkt dat de veronderstelde causale relatie ook in de andere richting kan verlopen: een tekortschietende functie van het GABA-erge systeem kan ook een secundair gevolg zijn van door stress geïnduceerde HPA-as hyperactiviteit, waardoor eiwitten worden beïnvloed die verantwoordelijk zijn voor activerende glutamaterge en remmende GABA-erge transmissie in de hippocampus, wat uiteindelijk leidt tot cel- en volumeverlies. Het blokkeren van nieuwe hippocampale celgroei onderhoudt, of doet de HPA-as hyperactiviteit verder toenemen. Chronische stress kan ook leiden tot het downreguleren van GABA_A-receptoren in de frontale cortex, door verlies van cellichamen. Bij muizen die op jonge leeftijd veel stress ondervinden, is er een gewijzigde GABA_A-receptor opbouw gevonden, die op zichzelf gepaard kan gaan met angst of depressieve klachten en verhoogde cortisol concentraties.

Na behandeling met citalopram, een serotonerg werkend antidepressivum, verbeterden de depressie en angstscores en verminderde de HPA-as activatie. Er vond een verdere afname plaats van Logan V_T gebaseerde parametrische [¹¹C]flumazenil binding in de rechter dorsolaterale prefrontale cortex en temporaalkwab. Hoewel het gaat om conclusies in een kleine subgroep (n=6), is dit effect mogelijk te verklaren door een indirect effect van citalopram op de beschikbaarheid van GABA, met een toename van [¹¹C]flumazenil binding. In de beschreven gebieden gaat het dan om een relatief minder grote toename dan in andere gebieden, waardoor het wiskundig gezien een afname lijkt.

In hoofdstuk 5 zijn de biologische en fysiologische effecten van één nacht totale slaapdeprivatie (TSD) bij gezonde vrijwilligers (n=12) tussen de 20 en 40 jaar beschreven. Bij stemmingsstoornissen komen veelvuldig verstoringen van de slaap voor als symptoom of als onderdeel van de stoornis. Deze verstoringen kunnen waarschijnlijk op zich veranderingen van de stemming induceren. Slaapdeprivatie leidt

tot verstoring van het dag-nacht ritme, dat normaliter gereguleerd wordt door 'proces S', een stof in de hersenen die het evenwicht probeert te bewaken, en de biologische klok die zich in de hypothalamus bevindt, de nucleus suprachiasmaticus. Hierdoor worden meerdere stemmingsgerelateerde systemen beïnvloed, waaronder de stress gevoelige HPA-as en het dopamine systeem. Dopamine zorgt er onder andere voor dat we wakker blijven, gedeeltelijk via activatie van de dopamine D2 receptor, die de CRH neuronen stimuleert, en leidt tot productie van cortisol uit de bijnierschors. In deze studie zijn stemmingsveranderingen en cognitieve veranderingen onderzocht die optreden ten gevolge van slaapdeprivatie, in relatie tot de mobilisatie van stressgebonden systemen, zoals de HPA-as en het dopaminerge systeem.

Na totale slaapdeprivatie werd verlaagde energie, concentratie en snelheid van denken gevonden, maar geen significant verschil in stemming. Op de ochtend van dag 2 werd ten opzichte van de uitgangsmeting op dag 1, bij een emotionele classificatietask in de MRI scanner trager en minder accuraat geantwoord bij emotioneel neutrale woorden, maar ook bij positieve woorden, ondanks een toename van hersenactiviteit beiderzijds in de voorhersenen en het emotionele limbische systeem. Bij het verwerken van enkel emotionele woorden, was er voor de positieve, maar met name voor de negatief geladen woorden toegenomen hersenactiviteit zichtbaar in het paralimbische gebied. Dit duidt op een tekortschietende 'top-down' controle, vanuit de voorhersenen, op emoties en stemming na slaapdeprivatie.

Totale slaapdeprivatie leidde tot significant verlaagde speeksel cortisolwaarden op dag 2, duidend op uitputting van de HPA-as stress response. Dit is waarschijnlijk ten gevolge van het ontbreken van de cortisol ontwaak stressresponse, die normaliter geregeld wordt door de biologische klok, en wordt afgestemd door activatie van het sympathische zenuwstelsel in de bijnier. Bij gebruik van de PET dopamine D2/D3 tracer [^{11}C]raclopride werd verminderde RPM2 parametrische BP_{ND} receptorbinding gevonden in de basale ganglia. Dit kan duiden op een toename van het lichaamseigen dopamine, of een verminderde dopamine receptor aantrekkingskracht (affiniteit), bijvoorbeeld doordat de dopamine receptoren zich terug hebben getrokken in de cel en er dus numeriek minder beschikbaar zijn. Met behulp van dopamine D1 of D2 tracers kan mogelijk in de toekomst meer informatie worden verkregen over de functie van dopamine in de voorhersenen. Aangezien dopamine receptoren ook de HPA-as reguleren, verklaart het afvlakken van de HPA-as response mogelijk de heilzame effecten van slaapdeprivatie bij depressie.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

GABA blijft interessant als een neurotransmitter, onder ander door de opmars van de therapeutische interventie 'trans magnetische stimulatie' (TMS) bij depressie, waarbij door een toename van ondermeer de GABA-erge tonus, de hyperactiviteit in het limbische systeem kan worden verminderd.

Neurofarmacologisch blijft GABA interessant vanwege nieuwe GABA_A en GABA_B werkende anxiolytica en antidepressiva, en door de komst van 'receptor genetics'. Bij depressie zijn inmiddels veranderde GABA_A-receptor subunits transcripties gevonden, evenals genetische polymorfismen voor de GABA_A-receptor subunits. De mogelijkheid tot het wijzigen van de conformatie en distributie van GABA_A-receptoren in de hersenen kan leiden tot een geïndividualiseerde genetische therapie in de nabije toekomst.

Diagnostische en therapeutische interventies die gericht zijn op het herstellen van de circadiane ritmiek zijn breed toepasbaar. Naast een goedkope interventie, bieden circadiane interventies ook inzicht in de achtergrond van de hersensystemen die betrokken zijn bij stemmingsklachten. Met de komst van de gecombineerde PET-MRI in de VU, kunnen deze systemen zowel op neuroreceptor- als op functioneel circuitniveau worden gekwantificeerd. Dit biedt grote mogelijkheden voor het in beeld brengen van hersensystemen die betrokken zijn bij stemmingsklachten.